

УДК 616.36–099:615.212–06:616–008.9:272.6]–06:615.874.24–092.9

М. В. Гембаровський

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

## ВПЛИВ L-КАРНІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 220–250 г, в яких моделювали харкову депривацію та гостре отруєння парацетамолом. З метою корекції виявлених порушень використано L-карнітин. Встановлено односпрямовані зміни молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації у плазмі крові, що проявлялися позитивним впливом застосованого середника з найкращим ефектом на 7-му добу. Незважаючи на позитивний корегувальний ефект L-карнітину, рівень ендogenous інтоксикації залишався статистично вищим від контрольних значень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гостре отруєння парацетамолом, харчова депривація, ендogenous інтоксикація, L-карнітин.

ВСТУП. Передозування парацетамолу (ПА) являє собою одне з найпоширеніших отруєнь фармацевтичними середниками у всьому світі. Його вважають безпечним у терапевтичних дозах, але при передозуванні ПА розвивається геморагічний центродольовий некроз гепатоцитів, що може призвести до летальних наслідків [8, 10]. Незважаючи на значні зусилля щодо вивчення механізму парацетамоліндукованого ураження печінки та шляхів його корекції, дуже часто не враховують стану організму людини та захворювань, на тлі яких розвивається токсичне ураження печінки.

За глибиною фізіологічних зрушень, які можуть викликатись різними екстремальними чинниками, тривале аліментарне голодування є одним із найбільш значимих. Харчова депривація характеризується поєднанням гормональних і метаболічних змін, при цьому активуються симпатoadреналова і гіпофізарно-наднирковозалозна системи, знижується активність тиреоїдної та гонадної систем, метаболізм переключається з вуглеводного на жировий тип обміну при загальному гальмуванні процесів енергопродукції [2, 9].

Сучасні напрямки лікування токсичного ПА ураження зводяться, головним чином, до таких терапевтичних заходів: впливу фармакологічними препаратами на біохімічні процеси та ультраструктурну організацію в гепатоцитах;

© М. В. Гембаровський, 2013.

застосування різноманітних методів очищення внутрішнього середовища організму людини – гемодіалізу, перитонеального діалізу, замінного переливання крові або фізико-хімічних сорбційних методів; тимчасового заміщення функцій гепатоцитів, уражених патологічним процесом [6]. Проте, незважаючи на численні дослідження вітчизняних і зарубіжних спеціалістів, проблема біохімічної корекції екзотоксикозів залишається все ще не вирішеною [5]. Перспективним щодо гепатопротекторного ефекту може бути препарат L-3-окси-4-триметил-амінобутирату – L-карнітин [1]. Це низькомолекулярна органічна сполука, яка відіграє роль переносника ацильних груп у симпорті з протонами через внутрішню мітохондріальну мембрану в матрикс, де здійснюється їх β-окиснення.

З огляду на вищенаведене, метою даної роботи було вивчити вплив L-карнітину на характер змін показників ендogenous інтоксикації в щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі харчової депривації.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для вивчення ендogenous інтоксикації за умов токсичного ураження ПА на тлі харчової депривації та їх корекції L-карнітином використовували білих безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні віварію при вільному доступі до води. Токсичне ураження ПА викли-

кали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії ПА у 2 % розчині крохмалю в дозі 1250 мг/кг маси тіла ( $1/2 LD_{50}$ ). До кожної дослідної групи входило 6 тварин. Харчову депривацію викликали шляхом утримування щурів в умовах повного харчового голодування при достатньому доступі до води. З метою корекції викликаних порушень перорально вводили 20 % розчин L-карнітину, попередньо розведений у 10 разів ізотонічним розчином натрію хлориду, щодоби в дозі 50 мг/кг у всі дні експерименту [7].

Експеримент проводили на 30 тваринах масою 220–250 г, яких поділили на такі групи: 1-ша – інтактні щури; 2-га – тварини, уражені ПА на тлі харчової депривації; 3-тя – тварини, уражені ПА на тлі харчової депривації, яким проводили корекцію L-карнітином.

Через 3 і 7 діб здійснювали евтаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, дотримуючись правил гуманного ставлення до тварин. Кров для дослідження брали з порожнини серця. Ступінь вираження ендogenous токсичного синдрому оцінювали за вмістом у плазмі крові молекул середньої маси (МСМ) при довжині хвилі 254 і 280 нм та еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [3, 4].

Одержані результати статистично обробляли, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду ( $M$ ), стандартну похибку середньої арифметичної ( $m$ ) та достовірність відмінностей ( $p$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати наших досліджень показали, що поєднаний вплив парацетамолу та харчової депривації на 3-тю добу експерименту проявляв більшу

токсичну дію порівняно з окремим введенням ПА чи моделюванням аліментарного голодування, що характеризувалося зростанням показників ендogenous інтоксикації, яка поглиблювалася зі збільшенням тривалості харчової депривації.

Встановлено, що повне голодування є фактором, який потенціює токсичність ПА. Тому з метою корекції виявлених порушень ми використали L-карнітин. З наведених даних видно, що введення L-карнітину зумовило зниження рівня ендogenous інтоксикації у плазмі крові уражених щурів. Так, при введенні ураженим тваринам L-карнітину спостерігали зменшення рівня МСМ/254 (продукти катаболізму білків, пептидів, що містять ланцюгові амінокислоти) у крові через 3 доби експерименту на 21,8 %, МСМ/280 (складові розпаду білків, що містять ароматичні амінокислоти, нуклеїнових кислот – пурини, піримідини, рибозид сечової кислоти) – на 19,7 %, ЕІІ – на 22,2 % порівняно з результатами 2-ї групи піддослідних тварин ( $p < 0,001$ ). Найкращий ефект при застосуванні даного середника для корекції спостерігали на 7-му добу, коли рівень МСМ/254 зменшувався на 26,2 %, МСМ/280 – на 20,8 %, ЕІІ – на 26,6 % порівняно з результатами 2-ї групи піддослідних тварин ( $p < 0,001$ ). Незважаючи на позитивний корегувальний ефект L-карнітину в крові отруєних ПА, рівень ендogenous інтоксикації залишався статистично вищим від контрольних значень, зокрема на 3-тю добу показник МСМ/254 був більшим у 2,2 раза, МСМ/280 – в 1,7 раза, ЕІІ – в 1,7 раза, через 7 діб – у 2,5 раза, 1,8 раза і 2,0 рази відповідно (табл.).

При зіставленні отриманих результатів щодо показників ендogenous інтоксикації за умови дії L-карнітину в плазмі крові щурів із

**Таблиця – Показники вмісту МСМ (ум. од.) та ЕІІ (%) у плазмі крові щурів при гострому парацетамольному ураженні на тлі харчової депривації та за корекції L-карнітином ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	інтактні, 1-ша група	уражені ПА на тлі харчової депривації, 2-га група		корекція L-карнітином, 3-тя група	
		3-тя доба	7-ма доба	3-тя доба	7-ма доба
МСМ/254, ум. од.	$0,372 \pm 0,008$	$0,796 \pm 0,005$ $p_1 < 0,001$	$0,894 \pm 0,008$ $p_1 < 0,001$	$0,623 \pm 0,007$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,660 \pm 0,010$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
МСМ/280, ум. од.	$0,199 \pm 0,003$	$0,546 \pm 0,005$ $p_1 < 0,001$	$0,618 \pm 0,007$ $p_1 < 0,001$	$0,438 \pm 0,006$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,490 \pm 0,005$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ЕІІ, %	$43,42 \pm 1,24$	$96,52 \pm 0,60$ $p_1 < 0,001$	$116,52 \pm 3,42$ $p_1 < 0,001$	$75,13 \pm 1,29$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$85,47 \pm 1,20$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

- 1)  $p_1$  – відмінності достовірні порівняно з інтактними тваринами;
- 2)  $p_2$  – відмінності достовірні між 2-ю та 3-ю групами уражених тварин.

гострим ПА ураженням на тлі харчової депривації встановлено односпрямовані їх зміни, які проявлялися позитивним впливом застосованого середника, що характеризувалося статистично значимим зменшенням як ланцюгових, так і ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів МСМ та сумарного токсичного впливу на мембрани еритроцитів, з найкращим ефектом на 7-му добу (рис.). Причому, чим триваліший час від початку введення тваринам L-карнітину, тим показники ендогенної інтоксикації зазнавали більших змін у напрямку нормалізації.

Під час гострого ПА ураження на тлі харчової депривації зсув метаболізму в бік катаболічних реакцій у крові зумовлював появу великої кількості проміжних та кінцевих продуктів обміну, біологічно активних речовин, продуктів деструкції органів і тканин, продуктів активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків, що призводило до посилення ендогенного токсикозу, що підтвержували наведені маркери ендогенної інтоксикації. За умови корекції L-карнітином відбувалося поступове відновлення детоксикаційної функції гепатоцитів уражених щурів під впливом застосованого лікувального середника, що сприяло збільшенню окиснення токсичних ендо- та екзогенних продуктів. Враховуючи те, що зростання вмісту МСМ віддзеркалює посилення катаболічних процесів, то зменшення їх вмісту під впливом L-карнітину можна оцінювати як прояв нормалізації метаболічних процесів,

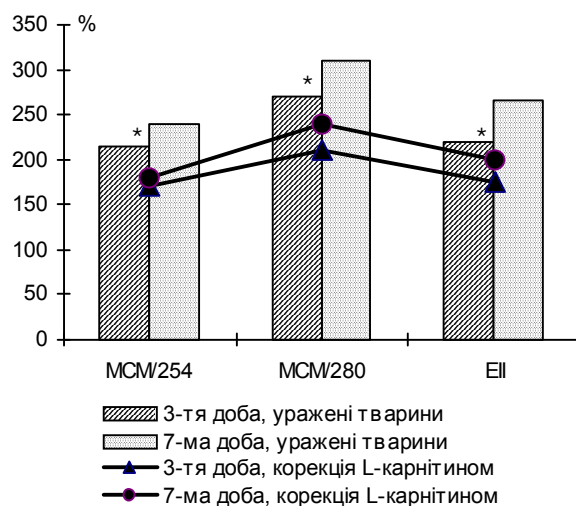


Рис. Порівняльна характеристика показників ендогенної інтоксикації (%) у щурів з гострим парацетамольним ураженням на тлі харчової депривації та за умови корекції L-карнітином (\* – відмінності достовірні між 2-ю і 3-ю групами уражених тварин).

зокрема як доказ зрівноваження між катаболізмом та анаболізмом.

**ВИСНОВОК.** L-карнітин позитивно впливає на підвищені показники ендогенної інтоксикації за умови токсичного ураження парацетамолом на тлі харчової депривації, що проявляється зменшенням ланцюгових і ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів молекул середньої маси та сумарного токсичного впливу на мембрани еритроцитів з найкращим корегувальним ефектом на 7-му добу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ацетил-L-карнітин: биологические свойства и клиническое применение (обзор) / Е. В. Ефимов, Т. А. Гуськова, В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Хим.-фарм. журн. – 2002. – **36**, № 3. – С. 3–7.
2. Влияние пищевой депривации на углеводный метаболизм в органах и тканях крыс / Т. А. Косматых, М. Ю. Шевченко, В. Н. Попов [и др.] // Вестник ВГУ. Серия "Химия, биология". – 2001. – № 2. – С. 118–120.
3. Гаврилов В. Б. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра / В. Б. Гаврилов, Н. Ф. Лобко, С. В. Конев // Клин. лаб. диагн. – 2004. – Вып. 3. – С. 12–16.
4. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических наруше-

ний (обзор литературы) / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 3. – С. 3–8.

5. Криницька І. Я. Вплив комбінації карнітину хлориду та ентеросорбенту "Альгігель" на показники вільнорадикального окиснення білків та ліпідів у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю / І. Я. Криницька, М. В. Чорна // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2010. – Вип. 39. – С. 16–20.

6. Посохова К. А. Вплив тіотриазоліну й ацетилцистеїну на стан печінки при її ураженні парацетамолом / К. А. Посохова, А. С. Вольська, І. А. Демчук // Запороз. мед. журн. – 2010. – **12**, № 5. – С. 195–197.

7. Сидоряк Н. Г. Влияние L-карнитина на перекисное окисление липидов и липидный состав сыво-

ротки крови при гемической гипоксии / Н. Г. Сидорук, Д. В. Волгин // Укр. биохим. журн. – 1996. – 68, № 5. – С. 54–58.

8. 2001 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System / T. L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G. C. Rodgers [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2002. – 20. – P. 391–452.

9. Dietary restriction at old age lowers mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I and oxidative DNA damage in rat brain / A. Sanz, P. Caro, J. Ibanez [et al.] // J. Bioenerg. Biomembr. – 2005. – 37 (2). – P. 83–90.

10. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? / J. S. Gujral, T. R. Knight, A. Farhood [et al.] // Toxicol. Sci. – 2002. – 67. – P. 322–328.

**Н. В. Гембаровский**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ**

### **Резюме**

Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 220–250 г, у которых моделировали пищевую депривацию и острое отравление парацетамолом. С целью коррекции выявленных нарушений использован L-карнитин. Установлено одностороннее изменение молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации в плазме крови, что проявлялось положительным влиянием примененного препарата с наилучшим эффектом на 7-е сутки. Несмотря на положительный корректирующий эффект L-карнитина, уровень эндогенной интоксикации оставался статистически выше контрольных значений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острое отравление парацетамолом, пищевая депривация, эндогенная интоксикация, L-карнитин.

**M. V. Hembarovskyi**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **EFFECT OF L-CARNITINE ON ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN CASE OF EXPERIMENTAL ACUTE PARACETAMOL INJURY ON THE BACKGROUND OF FOOD DEPRIVATION**

### **Summary**

Investigation was made on white male rats weighting 220–250 g using the models of food deprivation and acute paracetamol poisoning. L-carnitine was used for the correction of pathological changes. The same changes of middle mass molecules and intoxication index in plasma were found which manifested by the positive impact of carnitine chloride with the best effect on the 7th day. Despite the positive effect of L-carnitine in the blood the level of endogenous intoxication were remained statistically higher than control values.

**KEY WORDS:** acute paracetamol injury, food deprivation, endogenous intoxication, L-carnitine.

Отримано 04.04.13

**Адреса для листування:** М. В. Гембаровський, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.